

Wpływ nitratów na przepływ krwi w tętnicach szyjnych

Maria Fornal, **Kazimierz Janicki** i Tomasz Grodzicki

Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Carotid arteries blood flow after nitrates

Background: *The study of hemodynamics in the carotid vascular system during nitrate treatment is important in identifying the source of undesired effects such as headaches. The aim of this work was to analyze the effects of long acting oral nitrates on carotid arteries blood flow parameters.*

Material and methods: *In a group of 27 patients treated with the isosorbide mononitrate (Effox long 50 mg) two series of measurements were conducted separated by a several day interval. In each series, three separate measurements were taken of blood flow spectra in each of the carotid arteries: before administering the drug, one hour after, and five hours after drug administration. For each measurement the indices characterizing blood flow were calculated: pulsatility index (PI), and resistance index (RI). Analysis focused on changes in PI with relation to drug administration.*

Results: *Patients treated with the isosorbide mononitrate, were found to have significantly raised PI in the external carotid artery an hour after drug administration. This rise was sustained after 5 hours. There was also an evident PI rise in the common carotid artery. On the other hand, there was no significant change in internal carotid artery blood flow parameters.*

Conclusions: *An increase in pulsatility index in the external carotid artery after nitrate administration is probably related to the low compliance of this artery in comparison to the internal carotid artery.* (Folia Cardiol. 2003; 10: 347–351)

carotid arteries, blood flow, nitrate, isosorbide mononitrate, Doppler technique, pulsatility index

Wstęp

Nitraty stanowią podstawową grupę leków stosowaną w chorobie wieńcowej. Są one silnymi preparatami rozszerzającymi naczynia żylne i tętnicze. Po wnikięciu w ścianę naczynia są metabolizowa-

ne do tlenu azotu (bezpośredniego, śródbłonkowego czynnika rozszerzającego naczynia) i w wyniku przemian biochemicznych doprowadzają do relaksacji mięśni gładkich [1]. Przypuszcza się, że to właśnie rozszerzenie naczyń wywołane nitratami jest odpowiedzialne za skutki uboczne w postaci bólów głowy, które występują u około 30–60% leczonych [2–7].

Niewiele wiadomo o reakcji na nitraty tętnic szyjnych, które pełnią główną rolę w ukrwieniu głowy. Naczynia te, zróżnicowane pod względem hemodynamiki — tętnica szyjna wewnętrzna (ICA, *internal carotid artery*) jest naczyniem niskooporowym, tętnica szyjna zewnętrzna (ECA, *external*

Adres do korespondencji: Dr med. Maria Fornal
Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii CMUJ
ul. Śniadeckich 10, 31–531 Kraków
Nadesłano: 4.11.2002 r. Przyjęto do druku: 17.04.2003 r.
Praca finansowana przez CMUJ w ramach programu
statutowego w 2001 r.

carotid artery) posiada opór wysoki, natomiast tętnica szyjna wspólna (CCA, *common carotid artery*) charakteryzuje się oporem pośrednim — stanowią doskonałe pole doświadczalne do analizy zmian przepływu krwi wywołanych lekiem.

W niniejszej pracy badano wpływ doustnego nitratu o przedłużonym działaniu (Effox long) na przepływ krwi w tętnicach szyjnych. Celem projektu była analiza zmian parametrów przepływu krwi w naczyniach szyjnych po podaniu nitratu u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca.

Material i metody

Badaniem objęto 27 pacjentów, w tym 15 mężczyzn i 12 kobiet, hospitalizowanych z powodu choroby niedokrwiennej serca. Czynnikiem kwalifikującym chorego do badania było przewlekłe, lub wprowadzone po raz pierwszy, leczenie monoazotanem izosorbidu o przedłużonym działaniu w dawce 50 mg (preparat Effox long 50 mg). Jednocześnie pacjent nie mógł otrzymywać leków wpływających na ciśnienie tętnicze (a pośrednio na przepływ krwi), takich jak: blokery kanałów wapniowych, β -blokery, inhibitory ACE i inne leki hipotensyjne. Chorzy mogli jednak przyjmować preparaty naparstnicy (oznaczone poziomy mieściły się w zakresie stężeń terapeutycznych). Niektórzy z nich otrzymywali także diuretyki, ale w dniu badania lek nie był podawany aż do zakończenia badania. Ogółem zakwalifikowano do badania 22 osoby przewlekłe przyjmujące lek oraz 5 osób, u których leczenie wprowadzono po raz pierwszy. Średnia wieku chorych wyniosła 68 ± 7 lat.

Badania przeprowadzono za pomocą dopplerowskiego aparatu Multigon 500 V, który pozwala na pomiar widma prędkości przepływu krwi w tętnicach. Każde pojedyncze badanie polegało na pomiarze widma prędkości krwi w tętnicach szyjnych — wspólnej, wewnętrznej i zewnętrznej, osobno po lewej i po prawej stronie — na podstawie którego wyznaczano dla każdej tętnicy prędkość skurczową (V_{maks}), rozkurczową (V_{min}) i średnią (V_{sr}).

Podczas badania dopplerowskiego mierzone prędkości przepływu krwi zależą od kąta insonacji, czyli od kąta pomiędzy kierunkiem wysyłanych przez sondę fal oraz kierunkiem badanego przepływu krwi. Ponieważ uzyskanie identycznego kąta insonacji we wszystkich pomiarach (czyli także u różnych pacjentów) jest niemożliwe, choćby ze względów anatomicznych, analizą nie objęto bezpośrednio obserwowanych prędkości przepływów, lecz na ich podstawie obliczono następujące wskaźniki:

— wskaźnik pulsacji (PI, *pulsatility index*):

$$PI = (V_{maks} - V_{min}) / V_{sr}$$

— wskaźnik oporu (RI, *resistance index*):

$$RI = (V_{maks} - V_{min}) / V_{maks}$$

które charakteryzują hemodynamikę przepływu i są niezależne od kąta insonacji [8–13].

Każdy pacjent został poddany dwóm seriom badań. Pierwszą serię wykonano między 1 a 7 dniem pobytu chorego na oddziale. Polegała na trzech pomiarach przepływu krwi w tętnicach szyjnych: przed podaniem leku, po 1 godzinie oraz po 5 godzinach od podania. Druga seria o identycznym rozkładzie czasowym (0, 1, 5 h) nastąpiła po 4 dniach. Poszczególne pomiary przepływów poprzedzano 10-minutowym odpoczynkiem pacjenta w pozycji leżącej. Wszystkie pomiary wykonała ta sama osoba.

W każdym z przeprowadzonych dla danego pacjenta pomiarów wskaźniki pulsacji i oporu dla tętnic jednoimiennych po obu stronach były zbliżone. Ostateczną wartość dla danej tętnicy obliczono jako średnią arytmetyczną z wartości wskaźników po obu stronach.

Statystyczną analizę danych przeprowadzono za pomocą programu komputerowego STATISTIC. Różnice pomiędzy wartościami wskaźnika pulsacji czy też wartościami ciśnienia tętniczego w poszczególnych seriach pomiarowych analizowano za pomocą testu kolejności par Wilcoxona.

Wyniki

W tabeli 1 podano średnie wartości tętniczego ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w badanej grupie dla kolejnych pomiarów. Podczas I serii pomiarów zarówno ciśnienie skurczowe, jak i rozkurczowe krwi obniżyło się w godzinę po podaniu leku z wartości 135/87 do 119/78 mm Hg ($p < 0,0003$). Także po 5 godzinach wartości ciśnień pozostawały znacząco niższe. Podobna sytuacja miała miejsce podczas II serii pomiarów.

Nie zanotowano znaczących zmian tętna po podaniu leku.

Tabela 2 zawiera średnie wartości wskaźnika pulsacji obliczone dla kolejnych pomiarów w poszczególnych tętnicach szyjnych: CCA, ICA oraz ECA. Biorąc pod uwagę I serię pomiarów, obserwuje się wzrost wartości wskaźnika pulsacji w godzinę po podaniu leku. Wzrost ten jest bardzo wyraźny i istotny w wypadku tętnicy szyjnej zewnętrznej. Znamienne jest również wzrost PI w przypadku

Tabela 1. Wartości tętniczego ciśnienia skurczowego i rozkurczowego podczas kolejnych pomiarów**Table 1.** Values of systolic and diastolic arterial blood pressure in consecutive measurements

		Przed podaniem leku	Po podaniu leku	
			po 1 godzinie	po 5 godzinach
I seria	Ciśnienie skurczowe [mm Hg]	135 ± 20	119 ± 16 (p < 0,0003)	120 ± 19 (p < 0,0003)
	Ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]	87 ± 9	78 ± 8 (p < 0,0001)	76 ± 10 (p < 0,0001)
II seria	Ciśnienie skurczowe [mm Hg]	140 ± 23	123 ± 15 (p < 0,0002)	125 ± 18 (p < 0,0003)
	Ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]	91 ± 7	76 ± 10 (p < 0,0001)	81 ± 9 (p < 0,0001)

W nawiasach podano poziomy istotności różnicy średnich w stosunku do wartości przed podaniem leku./Significance levels of changes of the mean diastolic and systolic pressures with respect to the values before drug administration, are given in parentheses.

Tabela 2. Wartości wskaźnika pulsacji w kolejnych pomiarach w poszczególnych tętnicach szyjnych**Table 2.** Values of pulsatility index calculated of consecutive measurements in each carotid artery

Tętnica		Przed podaniem leku	Po podaniu leku	
			po 1 godzinie	po 5 godzinach
I seria	CCA	1,47 ± 0,27	1,69 ± 0,36 (p < 0,0001)	1,52 ± 0,40 (p > 0,1)
	ICA	1,16 ± 0,22	1,27 ± 0,28 (p < 0,004)	1,19 ± 0,24 (p > 0,1)
	ECA	2,09 ± 0,49	2,93 ± 0,92 (p < 0,0001)	2,47 ± 0,59 (p < 0,002)
II seria	CCA	1,35 ± 0,20	1,49 ± 0,27 (p < 0,003)	1,40 ± 0,27 (p > 0,1)
	ICA	1,16 ± 0,14	1,22 ± 0,19 (p > 0,1)	1,19 ± 0,19 (p > 0,1)
	ECA	1,96 ± 0,37	2,59 ± 0,75 (p < 0,0001)	2,21 ± 0,44 (p < 0,002)

W nawiasach podano poziomy istotności różnicy średnich w stosunku do wartości przed podaniem leku./Significance levels of changes of the mean pulsatility index changes, with respect to the values before drug administration, are given in parentheses.

CCA. Wzrost wskaźnika pulsacji utrzymuje się także 5 godzin po podaniu leku, ale już tylko w wypadku ECA jest on istotny. W II serii pomiarów, przeprowadzonej u każdego chorego po 4 dniach stosowania leku w szpitalu, tendencje są podobne.

Innym parametrem, który charakteryzuje przepływ krwi w tętnicach, jest wskaźnik oporu RI. Nie stwierdzono istotnych zmian wskaźnika oporu w żadnej z badanych tętnic szyjnych po podaniu leku. Uśrednione po wszystkich pomiarach wartości RI wynoszą: w CCA — 0,65 ± 0,04, w ICA — 0,60 ± 0,05, w ECA — 0,81 ± 0,06.

Dyskusja

Głównym wynikiem przeprowadzonych pomiarów jest bardzo wyraźny i istotny wzrost wskaźni-

ka pulsacji w tętnicy szyjnej zewnętrznej w godzinę po podaniu 50 mg monoazotanu izosorbidu o przedłużonym działaniu oraz utrzymywanie się podwyższonej wartości tego wskaźnika jeszcze po 5 godzinach. W CCA również nastąpił wzrost PI, ale była to zmiana o dużo mniejszej amplitudzie i niższej istotności statystycznej. W tętnicy szyjnej wewnętrznej nie zaobserwowano istotnej zmiany PI skorelowanej z podaniem leku. Z kolei wartość wskaźnika oporu nie uległa zmianie w żadnej z tętnic. Wynik ten, świadczący o stałości stosunku prędkości maksymalnej do minimalnej (iloraz V_{maks}/V_{min} determinuje RI), wskazuje, że za wzrost wskaźnika pulsacji, który jest czuły także na zmiany średniej prędkości przepływu V_{sr} , odpowiedzialne jest względne zmniejszanie się V_{sr} w stosunku do V_{maks} i V_{min} .

W tętnicach szyjnych: wspólnej, wewnętrznej i zewnętrznej, przez cały cykl serca występuje składowa stała przepływu. Zjawisko to jest związane z bardzo małym oporem naczyniowym mózgu. Składowa stała przepływu jest większa w tętnicy szyjnej wewnętrznej, która w głównej mierze odpowiada za perfuzję mózgu. Obszary głowy, zasilane przez tętnicę szyjną zewnętrzną, mają większą oporność naczyniową, co przejawia się w wysokiej wartości wskaźnika pulsacji w tej tętnicy. Wyniki niniejszego badania są w pełni zgodne z powyższym obrazem: średnia wartość PI przed podaniem leku wynosiła w ECA 2,02, podczas gdy w CCA — 1,41, a w ICA — 1,16.

Uzyskane wyniki wskazują, że perfuzja mózgu, za którą odpowiada ICA, nie jest istotnie zmieniona przez działanie nitratu. Prawdopodobnie pełnią tutaj rolę mechanizmy autoregulujące przepływ mózgowy w taki sposób, aby skompensować wywołane lekiem zmiany w przepływie krwi. Inaczej przedstawia się sytuacja w zewnętrznych obszarach głowy. Wyrażna zmiana charakterystyki przepływu krwi w ECA po podaniu leku, o czym świadczy bardzo duży wzrost wskaźnika pulsacji, wpływa także na charakter przepływu w obszarach zaopatrywanych w krew przez tę tętnicę, czyli w zewnętrznych częściach głowy.

Autorzy dotychczas opublikowanych prac dotyczących działania nitratów na przepływy krwi w układzie naczyń głowy stwierdzili wyraźny ich wpływ na poszerzenie tętnicy skroniowej, podczas gdy efekt w tętnicy środkowej mózgu był mniejszy [2–4, 7]. Dodatkowo, czas rozwoju tolerancji na lek dla tętnicy skroniowej (ponad 7 dni) był porównywalny z czasem uzyskania tolerancji na skutki uboczne w postaci bólów głowy (5 dni) [2]. Wyniki niniejszej pracy są zgodne z powyższymi obserwacjami: brak istotnych zmian wskaźników przepły-

wu krwi w ICA przy jednoczesnym stwierdzeniu znamiennej zmiany w ECA. Powstaje jednak pytanie o przyczyny tak wyraźnego wzrostu PI w tętnicy szyjnej zewnętrznej. Jednym z czynników, które determinują wzrost pulsacji, może być słaba podatność ECA u osób poddanych badaniu, ponieważ były to głównie osoby starsze (średnia wieku 68 ± 7 lat). Mała podatność naczynia sprawia, że modyfikacji ulega czasowy rozkład chwilowych wartości ciśnienia tętniczego podczas cyklu hemodynamicznego serca. Zmiany tego rozkładu wpływają z kolei na proporcje pomiędzy prędkościami przepływu krwi (maksymalną, minimalną i średnią), co uwidacznia się w postaci wzrostu wskaźnika pulsacji i co może przenosić się do dalszych naczyń zasilanych przez ECA, wywołując bóle głowy u osób wrażliwych na tego typu bodźce. Po kilku dniach przyjmowania leku sytuacja ulega zmianie — wysokooporowa tętnica szyjna zewnętrzna, poddawana po każdorazowym zażyciu leku zmodyfikowanemu napływowi krwi, przystosowuje się do nowych warunków, a wzrost PI po podaniu preparatu jest niższy.

Zbadanie ewentualnych korelacji pomiędzy wystąpieniem skutków ubocznych (bólów głowy) a wielkością wzrostu wskaźnika pulsacji w ECA po podaniu nitratu mogłoby dostarczyć informacji o roli mechanicznych warunków przepływu krwi w występowaniu działań niepożądanych.

Wnioski

Zaobserwowane podczas leczenia nitratami zmiany w hemodynamice tętnicy szyjnej zewnętrznej, przejawiające się znacznym zwiększeniem wartości wskaźnika pulsacji, są prawdopodobnie związane z małą podatnością tej tętnicy w stosunku do tętnicy szyjnej wewnętrznej.

Streszczenie

Nitraty a przepływy w tętnicach szyjnych

Wstęp: *Badanie zmian hemodynamiki w układzie naczyń szyjnych podczas leczenia nitratami jest ważne w celu zidentyfikowania źródeł działań niepożądanych, takich jak bóle głowy. Zadaniem niniejszej pracy była analiza wpływu doustnego nitratu o przedłużonym działaniu na parametry przepływu krwi w tętnicach szyjnych.*

Materiał i metody: *W grupie 27 chorych leczonych monoazotanem izosorbidu (preparat Effox long 50 mg) przeprowadzono dwie serie, oddzielone odstępem kilkudniowym, 3-krotnych pomiarów widm prędkości krwi w każdej z tętnic szyjnych: przed podaniem leku, po 1 godzinie oraz po 5 godzinach od podania leku. Dla każdego pomiaru obliczono wskaźniki charakteryzujące przepływ krwi: wskaźnik pulsacji (PI) oraz wskaźnik oporu (RI). Analizie poddano zmiany PI w czasie stosowania leku.*

Wyniki: *U pacjentów leczonych monoazotanem izosorbidu stwierdzono istotny wzrost wskaźnika pulsacji w tętnicy szyjnej zewnętrznej w godzinę po podaniu leku. Wzrost ten utrzymywał się jeszcze po 5 godzinach. Widoczny wzrost PI nastąpił także w tętnicy szyjnej wspólnej, natomiast w tętnicy szyjnej wewnętrznej nie doszło do istotnych zmian parametrów przepływu.*

Wnioski: *Zwiększenie wartości wskaźnika pulsacji po nitratach jest związane prawdopodobnie z małą podatnością tętnicy szyjnej zewnętrznej w stosunku do tętnicy szyjnej wewnętrznej.* (Folia Cardiol. 2003; 10: 347–351)

tętnice szyjne, przepływ krwi, nitrat, monoazotan izosorbidu, badanie dopplerowskie, wskaźnik pulsacji

Piśmiennictwo

1. Deedwania P.C., Parmley W.W. Zasady terapii choroby niedokrwiennej serca i zastosowanie leków przeciwdławicowych. W: Kupersmith J., Deedwania P.C. red. Farmakoterapia chorób serca. Wyd. pol. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 1998; 107–128.
2. Christiansen I., Iversen H.K., Olesen J. Induction of nitrate tolerance is not a useful treatment in cluster headache. *Cephalalgia* 2000; 20: 445–454.
3. Martens D., Kojda G. Impaired vasodilator response to organic nitrates in isolated basilar arteries. *Br. J. Pharmacol.* 2001; 132: 30–36.
4. Christiansen I., Iversen H.K., Olesen J. Headache characteristics during the development of tolerance to nitrates: pathophysiological implications. *Cephalalgia* 2000; 20: 437–444.
5. Bellantonio P., Miceli G., Buzzi M.G. i wsp. Haemodynamic correlates of early and delayed responses to sublingual administration of isosorbide dinitrate in migraine patients: a transcranial Doppler study. *Cephalalgia* 1997; 17: 183–187.
6. Cleophas T.J., Niemeyer M.C., van der Wall E.E., van der Meulen J. Nitrate-induced headache in patients with stable angina pectoris: beneficial effect of starting on a low dosage. 5-ISMN headache study group. *Angiology* 1996; 47: 679–685.
7. Olesen J., Thomsen L.L., Iversen H. Nitric oxide is a key molecule in migraine and other vascular headaches. *Trends Pharmacol. Sci.* 1994; 15: 149–153.
8. Nowicki A. Zastosowanie techniki dopplerowskiej w badaniu przepływów w tętnicach szyjnych i w kończynach dolnych. *Ultrason. Pol.* 1991; 1 (supl.): 107–117.
9. Nowicki A. Sposoby obliczania indeksów krzywych przepływu krwi mierzonych metodą Dopplera. *Ultrason. Pol.* 1992; 2: 55–65.
10. Scheel P., Ruge C., Schoning M. Flow velocity and flow volume measurements in the extracranial carotid and vertebral arteries in healthy adults: reference data and the effects of age. *Ultrasound Med. Biol.* 2000; 26: 1261–1266.
11. Fiori L., Parenti G. The role of pulse-wave Doppler sonography in quantifying internal carotid stenosis. *Eur. Neurol.* 1995; 35: 354–358.
12. Landwehr P., Schulte O., Voshage G. Ultrasound examination of carotid and vertebral arteries. *Eur. Radiol.* 2001; 11: 1521–1534.
13. Liang Y.L., Teede H., Kotsopoulos D. i wsp. Non-invasive measurements of arterial structure and function: repeatability, interrelationships and trial sample size. *Clin. Sci.* 1998; 95: 669–679.